

AN 1989-104870 [14] WPIX
DNC C1989-046519
TI Drugs for treating or preventing arrhythmia - contains piperidine deriv. including fluorine.
DC B03
PA (EISA) EISAI CO LTD
CYC 1
PI JP---01052718 A 19890228 (198914)* 16
JP---2643168 B2 19970820 (199738) 17
ADT JP---01052718 A 1987JP-0209729 19870824; JP---2643168 B2 1987JP-0209729 19870824
FDT JP---2643168 B2 Previous Publ. JP---01052718
PRAI 1987JP-0209729 19870824
AN 1989-104870 [14] WPIX
AB JP 01052718 A UPAB: 19971006

Drugs contain a piperidine deriv. of formula (I) or its pharmacologically acceptable acid addn. salt. In (I) R is a monovalent gp. derived from benzene, pyridine, imidazole, piperidine, morpholine, uracil, dihydrouracil, naphthalene, theophylline, theobromine, indole, benzimidazole, benzimidazolone, benzotriazole, benzoxazolone, phthalimide, tetrahydroisoquinoline, benzo-1,3-oxazoline-2,4-dione, and benzo-2,4-oxazoline-1,3-dione; Alk is lower alkylene, -COCH₂-, -CH₂CO-, -CH₂CH(OH)CH₂-, -CH₂CH=CHCH₂-, or -CO-; X is -CO-, -OCO-, -CH(OH)-, or -CH(OR₁)-where R₁ is alkyl, aralkyl, or acyl, provided that when R is theophylline, R₁ is not -CO-.

Specifically (I) (X = -CO-) is prepd. by reacting R-(CH₂)_n-Br with 4-(4-fluorobenzoyl)piperidine in an organic solvent, e.g. MeOH, EtOH, PrOH, BuOH, benzene, toluene, in the presence of a base, e.g. NaHCO₃, K₂CO₃, under heating. (I) (X = CH(OH)-) may be prepd. from (I) (X = -CO-) by redn. with NaBH₄ in MeOH. (I) (X = -CH(OR₁)-) may be prepd. from (I) (X = -CH(OH)-) by alkylation, aralkylation or acylation.

USE/ADVANTAGE - (I) prolongs the action potential of the myocardium of guinea pig and is useful as an anti-arrhythmic agent. Acute toxicity in mice is LD₅₀ 180-400 mg/kg (i.v.). (I) is useful in the treatment of atrial or ventricular arrhythmia or in the control of recurrent arrhythmia or in the prevention of sudden death by ventricular fibrillation. (I) is administered orally as powder, granules, tablets, capsules, etc. at single or divided doses of 1-100 mg, pref. 5-50 mg, a day for an adult or parenterally as injection or suppositories at 0.01-1 mg/kg, pref. 0.03-0.1 mg/kg.

⑤ Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	⑬ 公開 昭和64年(1989)2月28日
A 61 K 31/445	ABQ	7375-4C	
31/47		7375-4C	
31/505		7375-4C	
// C 07 D 211/54		6761-4C	
401/06	2 0 9	6761-4C	
	2 1 1	6761-4C	
	2 3 3	6761-4C	
	2 3 5	6761-4C	
	2 3 9	6761-4C	
	2 4 9	6761-4C	
413/06	2 1 1	6529-4C	審査請求 未請求 発明の数 1 (全 16 頁)

⑭ 発明の名称 不整脈治療・予防剤

⑯ 特 願 昭62-209729

⑰ 出 願 昭62(1987)8月24日

⑱ 発 明 者 庄 司 忠 夫 茨城県稲敷郡基崎町宝陽台57-7
 ⑱ 発 明 者 大 工 嘉 治 茨城県新治郡桜村梅園2-15-3
 ⑱ 発 明 者 澤 田 光 平 茨城県取手市西2丁目1番 取手中央タウンE-601号
 ⑱ 発 明 者 野 本 研 一 茨城県土浦市大字荒川沖110-8
 ⑲ 出 願 人 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号
 ⑳ 代 理 人 弁理士 古 谷 馨

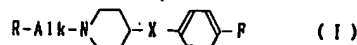
明 細 書

1. 発明の名称

不整脈治療・予防剤

2. 特許請求の範囲

1 一般式(I)



〔式中、R はベンゼン、ピリジン、イミダゾール、ピペリジン、モルフォリン、ウラシル、ジヒドロウラシル、ナフタレン、テオフィリン、テオブロミン、インドール、ベンツイミダゾール、ベンツイミダゾロン、ベンツトリアゾール、ベンツオキサゾロン、フタルイミド、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾ-1,3-オキサゾリン-2,4-ジオン、ベンゾ-2,4-オキサゾリン-1,3-ジオンから選ばれるものから誘導される1価の基、Alk は低級アルキレン基、
 $-COCH_2-$ 、 $-CH_2CO-$ 、 $-CH_2CHCH_2-$ 、 $-CH_2CH=CHCH_2-$ 、
 $\begin{array}{c} OH \\ | \\ -CH_2CHCH_2- \end{array}$ 〕

又は $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$ であり、X は $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -OC- \end{array}$ 、 $\begin{array}{c} OH \\ | \\ -CH- \end{array}$

又は $\begin{array}{c} OR' \\ | \\ -CH- \end{array}$ (式中、R' はアルキル、アラルキル
 又はアシル基を示す。但し、R がテオフィリン

の場合は $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$ を除く) である]

で表されるピペリジン誘導体又はその薬理学的に許容しうる酸付加塩を有効成分とする特許請求の範囲第1項記載の不整脈治療・予防剤。

2 X が $\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$ で表される基であるピペリジン誘導体又はその薬理学的に許容しうる酸付加塩を有効成分とする特許請求の範囲第1項記載の不整脈治療・予防剤。

3 X が $\begin{array}{c} OH \\ | \\ -CH- \end{array}$ で表される基であるピペリジン誘導体又はその薬理学的に許容しうる酸付加塩を有効成分とする特許請求の範囲第1項記載の不整脈治療・予防剤。

3. 発明の詳細な説明

技術分野

本発明は不整脈治療・予防剤に関する。更に詳しく述べればピペリジン誘導体を有効成分とする不整脈の治療・予防剤に関する。

従来技術

不整脈は、心筋梗塞、心不全などの心疾患に伴って起こり、重篤な場合には心室細動を誘発して突然死の原因となる。

現在、種々の抗不整脈剤が市場にあるが、有効性、安全性の両面で満足のいくものはない。例えばボーン-ウィリアムス(Vaughan-Williams)の分類におけるクラスⅠの抗不整脈剤は心室細動の予防には効果が十分でなく、更に安全性の点でも心筋抑制がかかり易い上に、伝導抑制による不整脈の誘発が問題となっている。その他β-ブロッカーやカルシウム拮抗剤も使用されているが、これらは安全性はクラスⅠの抗不整脈剤より高いが効果の発現が不確実である。

一方、クラスⅢの抗不整脈剤(活動電位持続

時間を延長)は、その作用機序の上からも心筋抑制がなく、また心臓内伝導抑制作用が少ないことから、これらによって誘発される不整脈の発生も少ないものと考えられ、このクラスⅢに分類される抗不整脈剤の開発が期待されている。

発明の目的

そこで本発明者等は、長期間にわたり新規な抗不整脈剤について検索・研究を重ねてきたが、本発明化合物であるピペリジン誘導体が優れた作用を有することを見出した。本発明は、この知見に基づいて完成された。

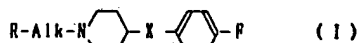
本発明化合物は、既に特開昭61-227565号公報により抗セロトニン作用を有することが判っているが、本発明者らは、これらの化合物が意外にも驚くべきことに抗セロトニン作用とは異なる抗不整脈作用を有することを見出したものである。

従って、本発明の目的は、ピペリジン誘導体を有効成分とする新規な不整脈治療・予防剤を提供するにある。

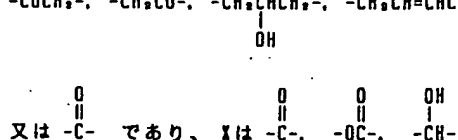
- 3 -

発明の構成及び効果

本発明において有効成分として用いる化合物は、次の一般式(Ⅰ)で表されるピペリジン誘導体又はその薬理学的に許容できる塩である。



〔式中、R はベンゼン、ピリジン、イミダゾール、ピペリジン、モルフォリン、ウラシル、ジヒドロウラシル、ナフタレン、テオフィリン、テオブロミン、インドール、ベンツイミダゾール、ベンツイミダゾロン、ベンツトリアゾール、ベンツオキサゾロン、フタルイミド、テトラヒドロイソキノリン、ベンゾ-1,3-オキサゾリン-2,4-ジオン、ベンゾ-2,4-オキサゾリン-1,3-ジオンから選ばれるものから誘導される1価の基、Alk は低級アルキレン基、
 $-\text{COCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CHCH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ 、



- 4 -

$\begin{array}{c} \text{OR}' \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ (式中、R' はアルキル、アラルキル又はアシル基を示す。但し、R がテオフィリンの場合は $-\text{C}-$ を除く)である]

上記に定義される化合物の中で、X は例え

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ で示される基、式 $\begin{array}{c} \text{OH} \\ | \\ -\text{CH}- \end{array}$ で示される基である場合が特に好ましく、Alk は低級アルキレン基、特に2~4の炭素数を有する低級アルキレン基が好ましく、更にRはベンゼン、ピリジン、ピペリジン、テオフィリン、テオブロミン、ウラシルから選択された1価の基である場合が好ましい。

薬理学的に許容できる酸付加塩とは、具体的には塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、過塩素酸塩、ヨウ化水素酸塩などの無機酸の付加塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩などの有機酸の付加塩を挙げることができる。

本発明の目的化合物(I)又はその薬理学的に許容できる塩は、優れた抗不整脈活性を有し、かつ安全性が高いので、抗不整脈剤として有用であり、特に、他剤無効の不整脈や難治性の不整脈に対しても有効性が期待できる。

本発明に係るピペリジン誘導体は、心筋の伝導速度に対して影響を与えず、活動電位を特異的に延長させることにより不応期を延長させ、不整脈を抑制する性質を有し、前述のポーヌーウィリアムスの分類におけるクラスⅢの抗不整脈剤に位置するものである。

以下に、本発明の化合物の効果の説明するために、具体的な実験例を示す。

薬理実験例

実験例 1

モルモット摘出心筋における活動電位延長作用

ハートレイ系モルモット(雄300~400g)の右室乳頭筋を摘出し、アクリル製恒温槽の底部にピンで固定し、37℃のタイロード浴液で灌流した。タイロード液には95%酸素と5%炭酸ガ

スの混合ガスを飽和させた。乳頭筋を1Hz, 1 msec, 最大刺激の刺激条件で電気刺激し、駆動させた。3MKClを満たしたガラス微小電極を用いて活動電位を記録し活動電位持続(APD₉₀)を測定すると共に、微分器を用いてその最大立上り速度(V_{max})を測定した。各試験化合物はタイロード液に10⁻⁶M及び10⁻⁵Mの濃度で溶解し灌流させた。

試験化合物の10⁻⁶Mの濃度における作用を10分間観察した後、10⁻⁵Mの濃度に切り換え、更に10分間観察した。

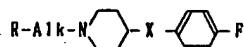
結果を表1に示す。

なお、対照化合物として、現在β遮断剤として使用され、また心筋活動電位持続を延長する作用をも有するとされているソタロールを選択した。

- 7 -

- 8 -

表 1 モルモット右心室乳頭筋におけるAPD 延長作用









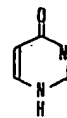

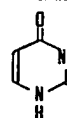

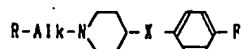
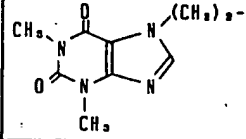

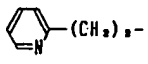

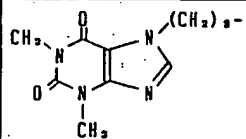

化合物 No.	R-Ark	X	10 ⁻⁶ M		10 ⁻⁵ M	
			APD ₉₀ (%)	V _{max} 抑制	APD ₉₀ (%)	V _{max} 抑制
A	 -(CH ₂) ₃ -		19	0	25	25
B	 -(CH ₂) ₃ -		23	0	27	16
C	 -(CH ₂) ₃ -		1	0	8	0
D	 -(CH ₂) ₃ -		15	0	21	0
E	 -(CH ₂) ₃ -		8	0	27	0

表 1 (続 ぎ)



化合物 No.	R-Alk	X	10 ⁻⁶ M		10 ⁻⁵ M	
			APD ₅₀ (%)	V _{max} 抑制	APD ₅₀ (%)	V _{max} 抑制
F			10	11	20	-16
G			—	—	16	0
H			3	0	17	0
ソ タ ロ ー ル			0	0	7	0

- 1 0 -

上記実験例により、本発明化合物が優れた抗不整脈作用を有していることが明らかとなった。

また、別に本発明化合物の代表化合物（上記化合物A～H）について急性毒性試験を、雄性ddヤマウス（体重20～30g）を用い、静脈内投与によって行ったところ、いずれもLD₅₀値は180～400mg/kgであった。

従って本発明化合物は、クラスⅢの抗不整脈剤として、例えば心室性不整脈、心房性（上室性）不整脈などあらゆるタイプの不整脈の治療・予防に有効であると予測される。ヒトにおける再発不整脈のコントロール、及び心室細動による突然死の予防に有利に使用することが可能である。

本発明化合物を、抗不整脈剤として使用する場合は、経口投与若しくは非経口投与（筋肉内、皮下静脈内）により投与される。投与量は、疾患の相違、症状の程度、患者の年齢、健康状態、体重、同時処理がある場合はその種類、処置頻度、所望の効果の性質などによって異なり特に

限定はされないが、成人1日あたり経口では約1mg～100mg、好ましくは約5mg～50mg、更に好ましくは約5mg～15mg程度を1日1回若しくはそれ以上の回数で投与される。また注射剤の場合は、約0.01mg/kg～1mg/kg、好ましくは約0.03mg/kg～0.1mg/kgである。

投与剤型としては、例えば散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、坐剤、注射剤などが挙げられる。製剤化の際は、通常の製剤担体を用い、常法により製造する。

即ち、経口用固形製剤を調整する場合は、主薬に賦形剤、更に必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤などとする。

賦形剤としては、例えば乳糖、コーンステーチ、白糖、ブドウ糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、エチルセルロース、メチルセルロース、

アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、ポリビニルピロリドンなどが、崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等が、滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等が、着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ油、芳香酸、ハッカ油、竜腦、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。

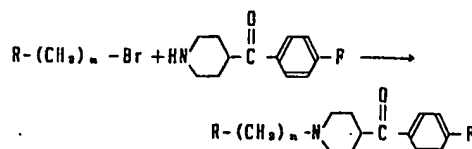
注射剤を調製する場合には、主薬に必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤などを添加し、常法により静脈内用注射剤とする。

上記式(1)で表わされる新規ピペリジン誘導体は、例えば以下に述べる方法により合成す

ることができる。

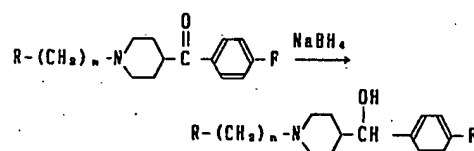
製造方法

製造方法1



ブromoアルキル体とベンゾイルピペリジンをもメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、ベンゼン、トルエン等の有機溶媒の存在下、 NaHCO_3 、 K_2CO_3 等の塩基と加熱、還流することにより製することができる。

製造方法2

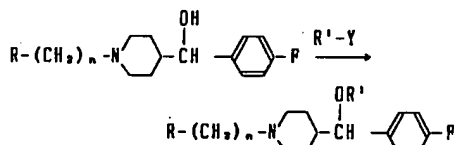


ベンゾイルピペリジン体はメタノール溶媒中、 NaBH_4 により容易に還元されアルコール

- 13 -

体を得ることが出来る。

製造方法3



アルコール体は、テトラヒドロフラン、DMF等の溶媒中 NaH の存在下アルキルハライド、アラルキルハライド、アシルハライド等と室温もしくは加熱下に反応することにより得られる。 $(R'=\text{アルキル、アラルキル、アシル、} Y=\text{Cl、Br})$

以下に参考例として本発明化合物の具体的な製造方法を示す。

参考例1

1-(2-ピペリジニル-1)エチル-4-(p-フルオロベンゾイル)ピペリジン2塩酸塩の合成

1-(2-クロロエチル)ピペリジン3.7g、4-(p-フルオロベンゾイル)ピペリジン塩

- 14 -

酸塩5.0g、 NaHCO_3 4.2gをブタノール中3時間還流、攪拌する。

反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出する。粗成物をシリカゲルカラムで精製した後、塩酸塩とする。

収量; 1.5g

融点; $>290^\circ\text{C}$

元素分析値; $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 2\text{HCl}$

	C	H	N
理論値(%)	58.30	7.48	7.16
分析値(%)	57.82	7.41	7.09

参考例2

3-[2-(4-p-フルオロベンゾイルピペリジニル-1)エチル]ウラシル塩酸塩の合成

3-(2-ブromoエチル)ウラシル1.6g、4-(p-フルオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩1.8g、 NaHCO_3 2.5gをトルエン中、3時間還流、攪拌する。反応液を水にあげクロロホルムで抽出する。

粗成物をシリカゲルカラムで精製した後、塩

酸塩とする。

収 量: 1.1g

融 点: 291 ~ 293 °C (分解)

元素分析値: $C_{11}H_{10}N_2O_5P \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}H_2O$

	C	H	N
理論値(%)	55.96	5.61	10.88
分析値(%)	56.20	5.65	10.83

参 考 例 3

3-(4-(4-p-フルオロベンゾイルピペリジニル-1)n-ブチル)-5,6-ジヒドロウラシル酒石酸塩の合成

3-(4-ブロモブチル)-5,6-ジヒドロウラシル1.5g、4-(p-フルオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩1.5g、 K_2CO_3 2.8gをブタノール中、7時間還流、攪拌する。

反応液を水にわけクロロホルムで抽出する。粗成物をシリカゲルカラムで精製した後、酒石酸塩とする。

収 量: 1.2g

融 点: 176 ~ 179 °C (分解)

元素分析値: $C_{21}H_{22}N_2O_5P$

	C	H	N
理論値(%)	54.85	6.14	8.00
分析値(%)	54.83	6.13	7.95

参 考 例 4

7-(2-(4-p-フルオロベンゾイル)- α -ヒドロキシ)-ピペリジニル-1)-エチル)テオフィリンコハク酸塩の合成

7-(2-(4-p-フルオロベンゾイル)ピペリジニル-1)-エチル)テオフィリン3.0gをメタノール50mlに溶解し、これにNaBH₄ 0.36gを加える。室温で1時間30分攪拌する。

反応液を100mlの水にわけクロロホルムで抽出する。抽出液をMgSO₄で乾燥し、溶媒を留去した後、残渣をシリカゲルカラム(CHCl₃:MeOH=20:1)で精製する。エタノールに溶解しコハク酸1.0gを加えコハク酸塩とする。エタノールから再結晶する。

収 量: 0.7g

融 点: 209 ~ 212 °C

- 17 -

元素分析値: $C_{21}H_{22}N_2O_5P \cdot \frac{1}{2}(CH_3COOH)_2$

	C	H	N
理論値(%)	54.75	5.92	14.52
分析値(%)	54.89	6.00	14.69

参 考 例 5

7-(2-(4-p-フルオロベンゾイル)- α -ベンゾイルオキシ)-ピペリジニル-1)エチル)テオフィリン酒石酸塩の合成

7-(2-(4-p-フルオロベンゾイル)- α -ヒドロキシ)-ピペリジニル-1)エチル)テオフィリン2.5gとベンジルクロライド1.0gをDMF 30mlに溶解する。この溶液に1.0gの60%NaHを加え室温で4時間攪拌する。

反応液を100mlの水にわけクロロホルムで抽出し、Na₂SO₄で乾燥する。溶媒を減圧で留去した後、残渣をシリカゲルカラム(CHCl₃:MeOH=24:1)で精製する。エタノールに溶解し酒石酸1.0gを加え酒石酸塩とする。エタノールから再結晶する。

収 量: 1.3g

- 18 -

融 点: 168 ~ 170 °C

元素分析値: $C_{21}H_{22}N_2O_5P \cdot \frac{1}{2}C_6H_8O_4$

	C	H	N
理論値(%)	65.20	6.38	7.60
分析値(%)	65.41	6.40	7.71

参 考 例 6

1-エチル-2-オキソ-3-(2-(4-p-フルオロベンゾイル)ピペリジニル-1)-エチル)ペンツイミダゾール塩酸塩の合成

1-エチル-2-オキソ-3-(2-ブロモエチル)ペンツイミダゾール5.4g、4-(p-フルオロベンゾイル)ピペリジン塩酸塩4.9g、NaHCO₃ 3.4gをエタノール30mlに懸濁し、還流下5時間攪拌する。

反応液を水にわけクロロホルムで抽出する。 K_2CO_3 で乾燥し、溶媒を減圧で留去した後、残渣をシリカゲルカラム(CHCl₃:MeOH=10:1)で精製する。これをエタノールに溶解し10%塩酸-酢酸エチル10mlを加え塩酸塩とする。エタノールから再結晶する。

表 2



化合物 No.	R	Alk	X	酸付加塩	収率 (%)	融点 (℃)	再結晶 溶媒	化学式 分子量	元素分析 (%) 理論値/分析値		
									C	H	N
1		-(CH ₂) ₂ -		HCl	39.0	291~293 (分解)	MeOH H ₂ O	C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₂ F · HCl · ½H ₂ O 386.34	55.96 56.20	5.61 5.65	10.88 10.83
2		-(CH ₂) ₄ -		HCl	34.6	194~196 (分解)	MeOH	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₂ F · HCl · H ₂ O 427.90	56.14 55.84	6.36 6.16	9.82 9.57
3		-(CH ₂) ₂ -		酒石酸	38.4	203~205 (分解)	MeOH	C ₂₂ H ₃₀ N ₂ O ₂ F · ½H ₂ O 503.53	52.48 52.54	5.73 5.69	8.34 8.20
4		-(CH ₂) ₄ -		酒石酸	37.9	176~179 (分解)	MeOH	C ₂₆ H ₃₄ N ₂ O ₂ F 531.53	54.85 54.83	6.14 6.13	8.00 7.95

表 2 (続 合)









化合物 No.	R	Alk	X	酸付加塩	収率 (%)	融点 (℃)	再結晶 溶媒	化学式 分子 量	元素分析 (%) 理論値/分析値		
									C	H	N
5		$-(\text{CH}_2)_2-$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$	フリー	15.4	148~151	BtOH	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$ 312.39	73.05 72.87	6.78 6.71	8.97 8.73
6		$-(\text{CH}_2)_2-$	$\begin{array}{c} \text{OH} \\ \\ -\text{CH}- \end{array}$	2HCl	9.8	185~187	BtOH	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{F} \cdot 2\text{HCl}$ 387.32	58.92 58.81	6.51 6.44	7.23 7.16
7		$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$	$\frac{1}{2}$ (羧酸)	13.6	133~136	BtOH	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{F} \cdot \frac{1}{2}(\text{COOH})_2$ 357.36	63.86 63.91	5.08 5.13	7.84 7.71
8		$-(\text{CH}_2)_2-$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$	HCl	46.3	255~257 (分解)	BtOH	$\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2\text{F} \cdot \text{HCl}$ 347.85	69.05 69.01	6.66 6.66	4.03 4.06
9		$-(\text{CH}_2)_2-$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$	3HCl	16.7	235~238 (分解)	BtOH	$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2\text{F} \cdot 3\text{HCl}$ 410.75	49.71 50.12	5.64 5.60	10.23 10.10
10		$-(\text{CH}_2)_2-$	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$	2HCl	10.3	290 <	BtOH MeOH	$\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{F} \cdot 2\text{HCl}$ 391.38	58.30 57.82	7.48 7.41	7.16 7.09

表 2 (続 ぎ)





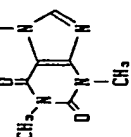
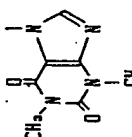
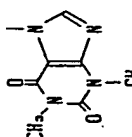
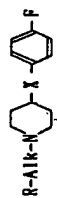
化合物 No.	R	Alk	X	酸付加塩	収率 (%)	融点 (℃)	再結晶 溶媒	化 学 式 分 子 量	元素分析 (%) 理論値/分析値		
									C	H	N
11		-(CH ₂) ₂ -	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	2HCl	25.4	290<	EtOH H ₂ O	C ₁₁ H ₁₂ N ₂ O ₃ P · 2HCl 393.1	54.96 54.60	6.93 6.89	7.12 7.06
12		$\begin{array}{c} O \\ \\ -COCH_2- \end{array}$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	HCl	33.7	250~252 (分解)	MeOH	C ₁₇ H ₁₀ N ₂ O ₃ P · HCl 411.89	70.00 69.96	5.63 5.61	3.40 3.37
13		-(CH ₂) ₂ -	$\begin{array}{c} OH \\ \\ -CH- \end{array}$	1/2 (磷酸)	20.0	209~212	EtOH	C ₁₁ H ₁₂ N ₄ O ₃ P · 1/2 (COOH) ₃ · 1/2 H ₂ O 482.57	54.75 54.89	5.92 6.00	14.52 14.69
14		-(CH ₂) ₂ -	$\begin{array}{c} OC_2H_5 \\ \\ -CH- \end{array}$	HCl	30.7	228~229	EtOH	C ₁₃ H ₁₆ N ₄ O ₃ P · HCl 479.98	57.55 57.43	6.51 6.57	14.59 14.47
15		-(CH ₂) ₂ -	$\begin{array}{c} OnC_2H_5 \\ \\ -CH- \end{array}$	HCl	26.5	194~196	EtOH/PE	C ₁₇ H ₁₈ N ₄ O ₃ P · HCl 535.08	60.61 60.51	7.16 7.12	13.09 13.12

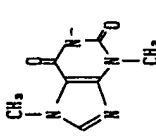
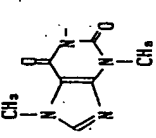
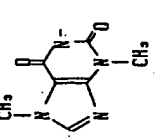
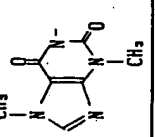
表 2 (続き)

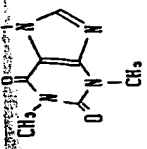

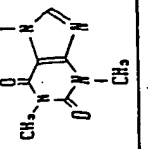

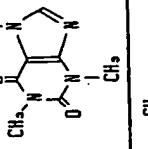

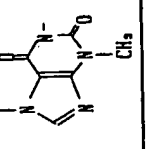



化合物 No.	R	Alk	X	酸付加塩	収率 (%)	融点 (℃)	再結晶 溶媒	化学式 分子量	元素分析 (%) 理論値/分析値		
									C	H	N
20		-(CH ₂) ₂ -		HCl	41.6	243~244 (分解)	EtOH	C ₂₂ H ₂₀ N ₄ O ₃ P · HCl 567.06	61.42 61.16	5.69 5.71	14.82 14.73
21		-(CH ₂) ₂ -		酒石酸	27.4	137~140	EtOH	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₃ P · C ₄ H ₄ O ₆ 656.66	56.70 56.41	5.68 5.71	12.80 12.66
22		-(CH ₂) ₂ -		1/2 (酒石酸)	21.8	147~149	EtOH	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₃ P · 1/2 C ₄ H ₄ O ₆ 532.55	56.38 56.68	5.87 5.71	13.15 12.96
23		-(CH ₂) ₂ -		1/2 (酒石酸)	15.5	134~137	EtOH	C ₂₇ H ₂₄ N ₄ O ₃ P · 1/2 C ₄ H ₄ O ₆ 594.62	60.58 60.01	5.59 5.78	11.78 11.99

表 2 (続)

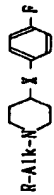


化合物 No.	R	Alk	X	酸付加塩	収率 (%)	融点 (℃)	再結晶 溶媒	化学式 分子量	元素分析 (%) 理論値/分析値		
									C	H	N
24		$-(CH_2)_2-$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	HCl	48.2	274~276 (分解)	BtOH	$C_{11}H_{12}N_4O_2P \cdot HCl$ 449.91	56.06 56.12	5.60 5.68	15.57 15.48
25		$-(CH_2)_2-$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	HCl	51.6	239~241 (分解)	BtOH	$C_{11}H_{12}N_4O_2P \cdot HCl$ 463.94	56.96 57.10	5.87 5.79	15.10 15.07
26		$-(CH_2)_4-$	$\begin{array}{c} O \\ \\ -C- \end{array}$	HCl	43.1	254~256 (分解)	BtOH	$C_{15}H_{16}N_4O_2P \cdot HCl$ 477.97	57.80 57.70	6.12 6.15	14.65 14.48
27		$-(CH_2)_2-$	$\begin{array}{c} OH \\ \\ -CH- \end{array}$	フリー	47.3	177~178	BtOH	$C_{11}H_{12}N_4O_2P$ 415.46	60.70 60.76	6.31 6.32	16.86 16.87

化合物 No.	R	Alk	X	酸付加塩	収率 (%)	融点 (°C)	再結晶 溶媒	化学式 分子式	元素分析 (%)		
									C	H	N
28		-CH ₂ CH=CHCH ₂ - ンス		HCl	36.4	259~261	EtOH	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₃ F · HCl · ½H ₂ O 484.95	56.97	5.82	14.44
29		-CH ₂ CH=CHCH ₂ - トランス		½ (酒石酸)	38.1	159~161	EtOH	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₃ F · ½C ₄ H ₆ O ₆ 514.53	58.36	5.68	13.61
30		-(CH ₂) ₃ -		HCl	33.6	103~104	EtOH	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₃ F · HCl 465.91	54.13	5.41	15.03
31		-(CH ₂) ₃ -		HCl	38.4	249~250	EtOH	C ₁₃ H ₁₂ N ₄ O ₃ F · HCl 465.91	54.13	5.41	15.03



(和 2 来)



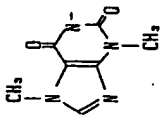
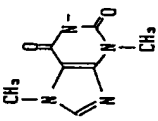
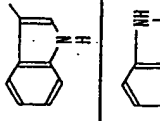
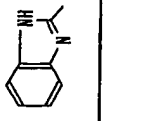
化合物 No.	R	Alk	X	酸付加量	収率 (%)	融点 (°C)	再結晶 溶媒	化 学 式 分 子 量	元素分析 (%) 理論値/分析値		
									C	H	N
32		$-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$ シス	$\text{O}=\text{C}-$	HCl	40.1	221~223	EtOH	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{P} \cdot \text{HCl}$ 475.94	58.03	5.72	14.72
33		$-\text{CH}_2\text{CHCH}_2-$ OH	$\text{O}=\text{C}-$	HCl	56.6	211~214	EtOH	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{P} \cdot \text{HCl}$ 479.94	55.05	5.67	14.59
34		$-(\text{CH}_2)_2-$	$\text{O}=\text{C}-$	HCl	37.9	280~283 (分解)	MeOH	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{P} \cdot \text{HCl} \cdot \frac{1}{2}\text{H}_2\text{O}$ 376.90	66.74	6.36	7.08
35		$-\text{CH}_2-$	$\text{O}=\text{C}-$	2HCl	52.7	228~230 (分解)	EtOH	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_2 \cdot \text{P} \cdot 2\text{HCl}$ 410.33	58.53	5.42	10.24
									57.94	5.41	10.00

表 2 (続き)



化合物 No	R	Alk	Y	酸付加塩	収率 (%)	融点 (℃)	再結晶 溶媒	化学式 分子量	元素分析 (%) 理論値/分析値		
									C	H	N
36		-(CH ₂) ₂ -		HCl	74.3	255~257	EtOH H ₂ O	C ₂₃ H ₂₁ N ₂ O ₂ F · HCl · ½H ₂ O 413.89	60.93 60.42	5.61 5.91	6.77 6.42
37		-(CH ₂) ₂ -		HCl	61.3	232~234 (分解)	EtOH	C ₂₃ H ₂₁ N ₂ O ₂ F · HCl 416.88	63.39 63.50	5.32 5.41	6.72 6.78
38		-COCH ₂ -		HCl	30.6	221~224	MeOH	C ₂₃ H ₂₁ N ₂ O ₂ F · HCl 416.92	66.26 65.90	6.29 6.40	6.72 6.89
39		-(CH ₂) ₂ -		フリー	11.8	148~150	EtOH	C ₂₃ H ₂₁ N ₂ O ₂ F 394.39	66.99 66.51	4.86 4.69	7.10 7.21
40		-(CH ₂) ₂ -		フリー	10.2	127~130	MeOH	C ₂₃ H ₂₁ N ₂ O ₂ F 394.39	66.99 67.30	4.86 4.71	7.10 7.00

出願人代理人 古 谷 馨